Medizin

Ein Beitrag zur Pharmakologie der sensiblen Nerven.

*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Fritz Nickles

aus

Hirschaid.

Druck: Lichtenfelser Tagblatt.
1929.

30:164

Referent: Professor Dr. phil. et med. K. Schübel.

Dekan: Professor Dr. phil. et med. A. Spuler.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1929.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ein Beitrag zur Pharmakologie der sensiblen Nerven.

Der Ausspruch des berühmtesten Arztes aller Zeiten, Hippokrates: „Divinum est opus sedare dolorem“ *) beweist uns, daß man schon vor mehr als 2000 Jahren bemüht war, kranken Menschen den Schmerz zu lindern. Schon seinerzeit suchte man in diesem Bestreben nicht nur nach einem Narcotium und nicht nur nach innerlich anzuwendenden Medikamenten, sondern auch nach Mitteln für örtliche Schmerzbetäubung. Die Schriftsteller des Altertums berichten uns, daß die Ägypter die getrocknete und gepulverte Haut des Krokodils auf schmerzende Wunden gelegt hätten; Plinius erzählt von einem „Lapis Memphitis“, der mit Essig in die Haut eingerieben angeblich ebenfalls schmerzstillend gewirkt hat. Wo es sich aber um Operationen handelte — in erster Linie kamen wohl Amputationen in Betracht —, verwandte man schon im Altertum die recht brauchbare Methode der Kompression der Nervenstämme, welche großenteils schmerzloses Operieren, wenn auch unter Inkaufnahme des vorangehenden Kompressionsschmerzes gestattete. Diese Art der örtlichen Betäubung wurde von den Chirurgen des Mittelalters als „Ligatura fortis“ ausgiebig angewendet und später auch als forcierte Kompression des ganzen über der Operationsstelle liegenden Teiles der zu amputierenden Extremität benützt. Diese Umschnürungsanästhesie, bei welcher übrigens auch der Anämisierung beträchtliche Bedeutung zuzumessen ist, lebte in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts mit Einführung der Esmarchschen Blutleere erneut auf.

Aus alten Zeiten stammt ebenfalls die Anwendung chemischer Agentien. Im 11. Gesang der Ilias erzählt Homer, wie Patroklus den verwundeten Euripiles behandelt:

„Auch rein mit laulichem Wasser, wusch er das schwärzliche Blut, dann streut' er bittere Wurzel darauf, mit den Händen zer-

*) Nach Braun: „Die Lokalanästhesie“.

malmt, die lindernde, welche die Schmerzen alle bezwang und es stockte das Blut in verharschender Wunde.“ —

Von dem Gedanken ausgehend, daß schlafmachende Pharmaka auch am Orte ihrer Applikation eine lokale schmerzstillende Wirkung haben könnten, wurden ebenfalls schon im Altertum der Mohnsaft, Akonit, Hyoscyamus etc. als Lokalanästhetica versucht, auch noch im Mittelalter angewandt, und selbst in neuerer Zeit gelang es angeblich einem französischen Autor eine Operation wegen Unguis incarnatus nach mehrtägigen Opiumkataplasmen völlig schmerzfrei auszuführen.

Die Injektion von Morphin, peri- oder endoneural wurde im 19. Jahrhundert in vereinzelten Fällen mit Erfolg versucht. Dagegen scheiterten die Versuche von Chloroform- oder Ätherinjektionen schon an der enormen Schmerzhaftigkeit dieser Mittel, aber auch infolge der durch Anwendung derselben hervorgerufenen Nekrose.

Theoretisch wirkt überhaupt jedes Ätzmittel (Ammoniak, Natron-, Kalilauge) lähmend auf die sensiblen Nerven, also lokalanästhetisch; praktisch sind diese Substanzen wegen ihrer Nekrosemachenden Wirkung natürlich nicht verwendbar.

Es gibt noch viele Pharmaka, welche durch lokalanästhetische Wirkung ausgezeichnet sind, ohne etwa mit dem Cocain chemisch irgendwelche Verwandtschaft zu besitzen. So das in die Gruppe der Amidine gehörige Holokain und ihm verwandt das Akoin, welches ein Guanidinsalz ist. Beide Mittel sind von enormer Giftigkeit und wurden fast nur in der Augenheilkunde angewandt.

Das Chinin, ferner seine Abkömmlinge Eukupin und Vuzin sind ebenfalls durch eine gute lokalanästhetische Wirkung ausgezeichnet; der Anästhesie geht jedoch heftiger Schmerz voraus und nachher folgt häufig Eiterung und Gewebstod. Wir rechnen diese Mittel daher zu den „Anästhetika dolorosa“; ebenso einen großen Teil der bisweilen auf die sensiblen Nerven wirkenden Digitalisglycoside und das Strophantin.

Das Aconitin, chemisch nicht ganz einheitlich, besteht aus verschiedenen Basen, welche ähnlich dem Cocain und Atropin mit organischen Säuren verestert sind. Es hat zunächst eine stark reizende

Wirkung auf die sensiblen Nerven (Jucken etc.), wirkt hierauf lähmend und ist somit ebenfalls als Lokalanästheticum zu bezeichnen. Auf die motorischen Nerven hat es eine Curare-ähnliche Wirkung.

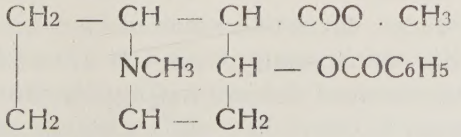
Das Phenol wurde früher namentlich als Desinfiziens viel angewandt; es bewirkt nach kurzem Schmerz eine die ganze Haut durchdringende Anästhesie; wegen der sehr häufig folgenden Carbolgangrän ist dieses Mittel heute fast allgemein verlassen.

Von der Blausäure wird behauptet, daß sie das am meisten lokalanästhetisch wirkende Pharmakon sei, eine praktisch freilich belanglose Tatsache!

Die beiden einzigen von uns aus dem Mittelalter übernommenen Formen der örtlichen Betäubung sind die Anwendung der Kälte und der Anaemie. Von dem Neapolitaner Severino wurde im 16. Jahrhundert mit Schnee, später (1849) von Arnott mittels eines Kältegemisches, schließlich von Richet mit Äther und von Richardson mit Ätherspray Anästhesierung erzielt. Heute wird das Chloraethyl oder eine Chloraethyl - Chlormethylmischung zu diesem Zweck benützt.

Die Geschichte der Neuzeit der Lokalanästhesie beginnt jedoch erst mit dem Jahre 1848, in welchem der Augenarzt Koller das Cocain zum ersten Mal mit Erfolg anwandte und in die Therapie einführte. Freilich waren 24 Jahre zuvor von dem Chemiker Wöhler die chemischen und teilweise auch pharmakologischen Eigenschaften des Cocains beschrieben worden.

Das Cocain und einige wenige seiner zahlreichen Ersatzmittel sind die heutzutage von uns benützten örtlichen Betäubungsmittel. Die Möglichkeit der synthetischen Herstellung dieser Mittel verdanken wir Willstätter, welcher 1898 die chemische Strukturformel des Cocains aufklärte. Diese setzt sich zusammen aus dem nicht lokalanästhetisch wirkenden Ekgonin (welches seinerseits wieder dem Tropin und Atropin nahesteht), dessen Karboxyl durch Methyl ersterifiziert und dessen Hydroxylwasserstoff durch eine Benzoylgruppe ersetzt ist, sodaß die Formel



für das Cocainmolekül erwiesen ist.

Infolge stereoisomerer Möglichkeiten existieren 12 verschiedene „Cocaine".

Keine der drei das Cocainmolekül konstituierenden Gruppen: Ekgonin, Benzoyl und Methyl ist für sich allein Träger der lokalanästhetischen Wirkung. Ohne ganz wesentliche Beeinträchtigung oder gar völlige Aufhebung der spezifischen Wirkung läßt sich zwar die Methylgruppe durch andere Alkoholradikale, nicht aber die Benzoylgruppe gegen andere Säureradikale ersetzen. Man war daher auch lange Zeit der Meinung, daß es ein brauchbares Lokalanästhetikum ohne Benzoyl im Molekül nicht gebe.

Der Angriffspunkt des Cocains liegt vor allem in den hüllenlosen Endigungen der sensiblen Nerven; dann wirkt es aber auch auf den Nervenstamm und die Nervenzelle und endlich hat es noch eine beträchtliche zentrale Wirkung. Dagegen sind die motorischen Nerven, in welche das Gift natürlich auch eindringt, viel resistenter, wie ja überhaupt die sensiblen Gebilde des Nervensystems gegen Pharmaka anspruchsfähiger sind als motorische Teile.

Das Cocain erfüllt im Großen und Ganzen die Anforderungen, die wir an ein brauchbares Lokalanästhetikum stellen müssen; es ist wasser- und lipoidlöslich, es wirkt nicht reizend oder gar nekrotisierend auf Gewebe, es hat keine Gefäßerweiterung zur Folge, da es den Sympathicus reizt und somit die Gefäße verengert. Es hat aber zwei Nachteile: die große Giftigkeit und die außerordentlich leichte Zersetzlichkeit; es verträgt weder Kochen, noch hält es sich in Alkalien schwächster Konzentration.

Es wurde daher, nachdem die Struktur des Cocainmoleküls aufgeklärt war versucht, in richtiger Erkenntnis der wirksamen Komponenten synthetisch Ersatzmittel herzustellen. So entstand die große Reihe der Cocain-Ersatzmittel, welche zwar meist weniger giftig sind, jedoch teils gefäßerweiternd, teils gewebsreizend wirken, teils von geringer Löslichkeit oder mäßiger lokalanästhetischer Wirksamkeit sind.

Zu nennen wären: das gefäßerweiternde Tropacocain (Benzoylpseudotropin), das thermostabile Eukain B (Trimethylbenzoyloxypiperidin), hyperaemisierend und enorm giftig; das Stovain (Dimethylamidobenzoylpentanol), ebenfalls gefäßerweiternd und gewebsrei-

zend, noch dazu mit Suprarenin zusammen nicht anwendbar; das Alypin (Tetramethyldiamidobenzoylpentanol), thermostabil, zwar leicht gefäßerweiternd, doch mit Suprarenin zusammen anwendbar. Alle diese Mittel, mit Ausnahme des für die Lumbalanästhesie sehr beliebten Tropacocains werden heute wohl nur noch ausnahmsweise angewandt, da sie vom Novokain (p-Amidobenzoyldiaethylamidoaethanol) weit übertroffen werden. Dieses ist ohne Gefäßwirkung, weit weniger giftig als Cocain und erfüllt auch sonst die praktischen Bedürfnisse. Ihm nahe verwandt ist das in Amerika unter Umgehung des deutschen Patents hergestellte Butyn, ferner das giftigere Tutokain.

Schließlich wurde in neuerer Zeit von Willstätter das Psikain, ein Bitartrat des Pseudokokains synthetisiert, stärker wirkend wie Cocain und weniger giftig, doch leicht zersetzlich.

Zum Schluß wären das Orthoform und seine Abkömmlinge zu nennen. Dieses, ein Amido-p-benzoesäuremethylester, vermag die Schleimhäute nicht zu durchdringen, wirkt öfters reizend und nekrotisierend auf Gewebe, während das ihm nahe verwandte Anästhesin hauptsächlich interne Anwendung findet.

Nun wurde neuerdings auf synthetischem Wege ein reines Präparat hergestellt, welches in Vorversuchen in spezifischer Weise die sensiblen Nerven lähmt und somit als Lokalanästhetikum bezeichnet werden muß. Die Darstellung dieses neuen Körpers bedeutet insofern einen Fortschritt, als es mit dem Cocain und seinen Ersatzmitteln in keiner Weise chemisch verwandt ist. Dieses neue Anästhetikum besitzt die Zusammensetzung $C_{19}H_{22}NO$ und ist ein Abkömmling des Alkaloides der Meertraube, des Ephedrins bezw. racemischen Ephetonins. Es ist von weißer Farbe, kristallisiert in kleinen glänzenden Nadeln, schmilzt bei 142°—143°, ist geruchlos und von intensiv bitterem Geschmack. Bei kurzdauernder Einwirkung auf die Zunge erzeugt es pelziges Gefühl. Es löst sich in destilliertem Wasser bis zu 2% bei leichtem Anwärmen ziemlich gut; erzwingt man durch stärkeres Erhitzen eine höhere Konzentration, so kristallisiert aus der gesättigten Lösung ein Teil beim Erkalten wieder aus. Zusatz von Urethan oder Antipyrin ist nach einigen orientierenden

Versuchen ohne Einfluß auf die Löslichkeit. Die Lösung reagiert neutral gegen Lackmus (PH = 7).

In Froschringer beträgt die Löslichkeit nur etwa 1 : 300, wobei etwa eine Viertelstunde erhitzt werden muß. Dagegen löst sich das Präparat in physiologischer Kochsalzlösung in der Verdünnung 1 : 150 ganz gut.

I. Bestimmung des Teilungskoeffizienten.

Der Teilungskoeffizient des neuen Körpers, d. h. das Verhältnis von Lipoidlöslichkeit zu Wasserlöslichkeit wurde (am 8., 9. 10. Januar 1929) in folgender Weise zu ermitteln versucht:

0,1 g der Substanz wurden in 5,0 ccm Wasser gelöst und hierauf in einem Schütteltrichter mit 5,0 ccm Ol. oliv. puriss. wiederholt gut gemischt. Nach erfolgter Entmischung wurde der wässerige Teil der Lösung in eine vorher genau gewogene Glasschale abgelassen, am Wasserbad zur Trockne abgedampft und im Exsiccator über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet. Hierauf wurde die Glasschale wieder gewogen und auf diese Weise die im Wasser gelöste Substanzmenge erhalten.

Den gleichen Versuch habe ich mit einigen anderen der früher bereits erwähnten Lokalanästhetika angestellt und folgende Zahlen erhalten:

Neues Anästhetikum	$\frac{196}{804} = 0{,}243$
Cocain hydrochlor.:	$\frac{185}{815} = 0{,}226$
Novocain	$\frac{130}{870} = 0{,}149$
Psicain	$\frac{100}{900} = 0{,}111$

Es ergibt sich hieraus, daß der Teilungskoeffizient des neuen Mittels dem des Cocains am nächsten steht. — Fraglos ist dem Teilungskoeffizienten für die lokalanästhetische Wirkung große Bedeutung beizumessen.

II. Versuche an Kaltblütern.

1. Türk'scher Versuch.

Am 12. VII. 28 wurde bei einer Lufttemperatur von $25^1/_2$ ° C. ein Anästhesieversuch nach Türk an einem Tags zuvor dekapitierten Reflexfrosch von 46,5 g vorgenommen. Das rechte Hinterbein wurde in der Froschringerlösung des Anästheticums, Verdünnung 1 : 300, 5 Minuten lang anästhesiert. Während das linke Bein — und vor der Anästhesierung auch das rechte — auf $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure in 1—$1^1/_2$ Sekunden reagierte, betrug die Dauer bis zur Abwehrreaktion nachher rechts zwischen 3 und 5 Sekunden; sie wurde 5 mal geprüft.

Bei einem am gleichen Tag zu gleicher Zeit unmittelbar vor Versuchsbeginn dekapitierten Reflexfrosch von 35 g war die Zeit bis zur Reaktion bei der nicht anästhesierten Unterextremität jedesmal eine Sekunde (dreimal geprüft), bei der ebenso wie oben anästhesierten 5,3 und $3^1/_2$ Sekunden.

Das neue Mittel erzeugt somit auf der Haut des Frosches eine oberflächliche Aufhebung der Schmerzempfindung, die Reaktion erfolgt erst, wenn die Salzsäure in die tieferen Gewebsschichten eindringt.

2. Wirkung auf das Froschherz in situ.

Einer mit 1,5 ccm 10%iger Urethanlösung narkotisierten Rana esculenta wurden nach Freilegung des Herzens in steigender Dosis $^1/_{10}$, $^1/_5$, $^3/_5$, $^1/_2$, 1, 1, 2, 5 und 10 mg Substanz in Ringerlösung injiziert.

Da bei der Herzfreilegung der Brustlymphsack eröffnet werden muß, erfolgten die Injektionen abwechselnd unter die Haut beider Ober- und Unterschenkel.

Hiebei konnte eine mäßige Abnahme der Herzsystolen festgestellt werden; zu weiteren Schädigungen des Herzens kam es bei dieser Dosierung nicht.

Dagegen erfolgte in einem anderen Falle nach Injektion von 2, 2, 10, 20 und 30 mg des Mittels in wässeriger Lösung eine wesent-

liche Beeinträchtigung der Herz-Systole und Diastole mit Überleitungsstörungen und endlich Herzstillstand.

Demnach ist dem Mittel, wenn man es in großen Dosen (mehr als 10 mg) gibt, eine das Froschherz in situ schädigende Wirkung zuzuschreiben, welche auch zu völligem Herzstillstand führen kann.

3. Wirkung auf das isolierte Froschherz.

Bei sämtlichen Versuchen, welche mit isolierten Froschherzen angestellt wurden, betrug der Inhalt der Herzkanüle 1 ccm Froschringerlösuung.

a) 18. VII. 28. Frisch isoliertes Froschherz (rana esculenta):

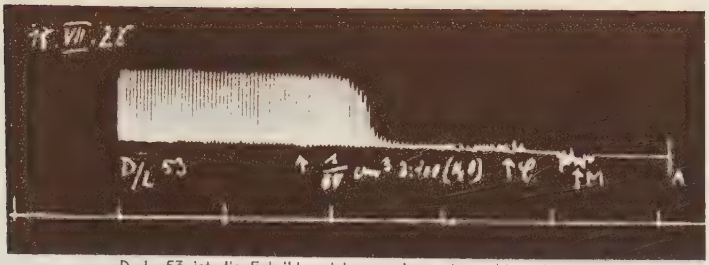
16^{37} Zugabe von $^1/_{50}$ ccm 2%iger wäss. Lösung = 0,4 mg; nach wenigen Sekunden erfolgt Ventrikelstillstand, kurz darauf auch Vorhoflähmung in Diastole. Cardiazol (C), Durchmischung (M) und Auswaschung mit Ringer (A) waren erfolglos. Das Anästheticum vergiftet demnach ein Froschherz in der Verdünnung 1 : 2500 rasch und dauernd. Es kann nicht mehr ausgewaschen werden. Die Lähmung wird durch Cardiazol nicht beeinflußt. (Siehe Abb. I)

b) 8. 1. 29: Frischisoliertes Esculentenherz; Beginn der Aufschreibung 17^{08}.

17^{14} Zugabe des Gifts in Verdünnung 1 : 500 000 (Ringer)
17^{18} „ „ „ „ „ 1 : 50 000
17^{25} „ „ „ „ „ 1 : 10 000
17^{40} „ „ „ „ „ 1 : 1000 (Siehe Abb. II)
17^{45} Auswaschung (R).

Bereits bei der Verdünnung 1 : 50 000 zeigte sich eine starke Beeinflussung der Herztätigkeit; während die Vorhöfe zunächst noch in ursprünglichem Rhythmus schlugen, verringerte sich die Zahl der Ventrikelsystolen auf die Hälfte bis ein Drittel. Neigung zu diastolischem Stillstand war unverkennbar. Bei der Konzentration 1 : 5000 trat Ventrikelstillstand ein; jetzt zeigten auch die Vorhöfe deutliches Nachlassen in ihrer Tätigkeit und Neigung zu diastolischem Stillstand. Nach der Auswaschung schlugen die Vorhöfe langsam weiter, zu einer Erholung der Ventrikel kam es nicht mehr.

Eine größere Anzahl von Parallelversuchen zeigte jedesmal Ventrikelstillstand bei Konzentrationen um 1 : 10 000. Auswaschung und Cardiazol waren niemals von besonderer Wirkung. Ebenso-



D. L. 53 ist die Fabrikbezeichnung des untersuchten Präparats.

Abb. I
zum Text Seite 10

Abb. II
zum Text Seite 10

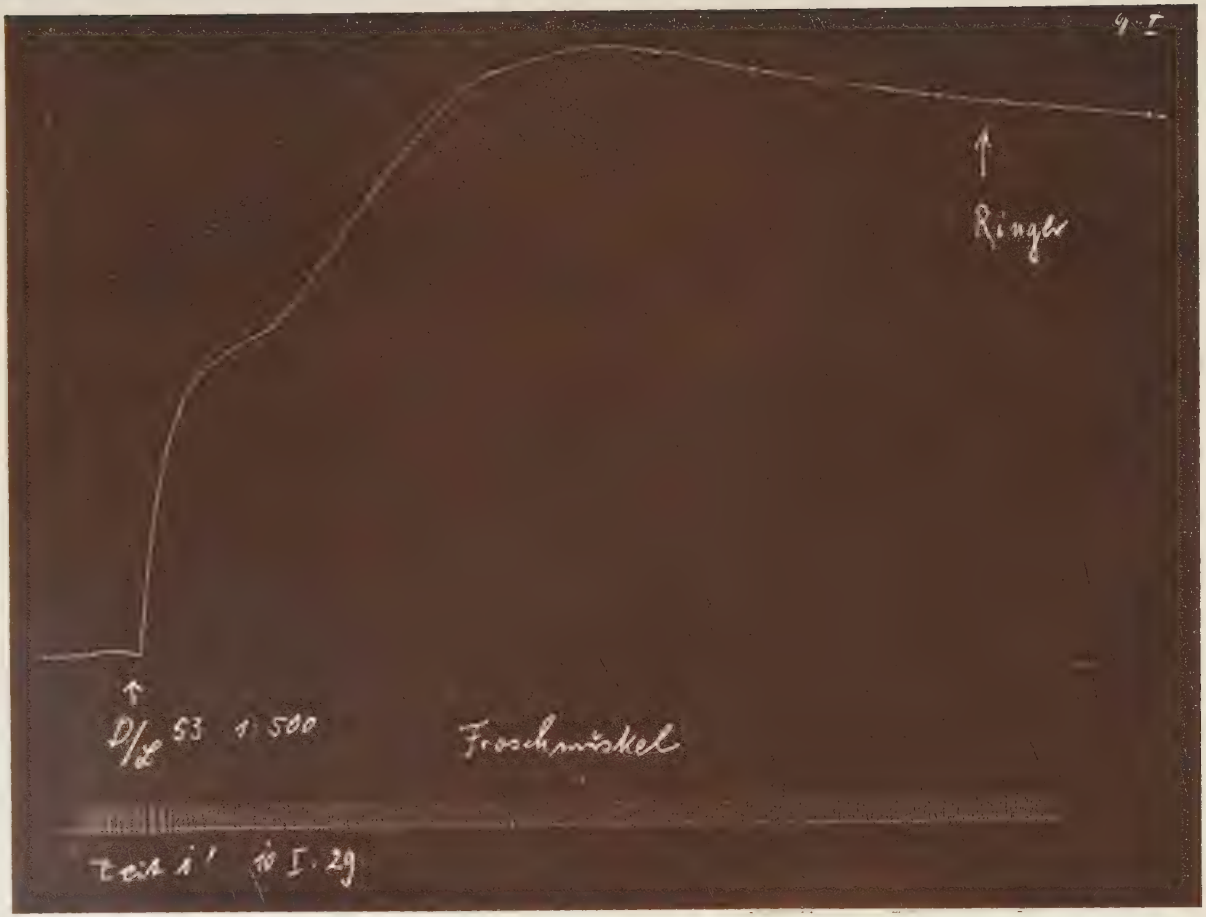


Abb. III
zum Text Seite 11

wenig hatte Zugabe von Atropinsulfat eine Wiederaufnahme der Herztätigkeit zur Folge; es handelt sich demnach um eine den Herzmuskel — nicht etwa die Herznerven — lähmende Substanz.

4. Wirkung auf den Skelettmuskel des Frosches.

9. 1. 29, 15 Uhr: Es wurden zwei Frösche (rana temporaria) getötet und die vier Oberschenkel folgendermaßen behandelt:
Schenkel I: Wurde als Vergleichspräparat in Ringerlösung gelegt.
Schenkel II: In Coffein. pur. 1 : 1000.
Schenkel III: In eine Lösung des neuen Lokalanästhetikums 1 : 300 in Ringer.
Schenkel IV: kam zusammen mit II. in Coffeinlösung.

Nach 45 Minuten zeigte sich folgendes: II und IV zeigten deutliche Coffeinstarre; Schenkel III hatte ebenfalls härtere Konsistenz angenommen, da eine gewisse Kontraktion eingetreten war.

Jetzt wurde der coffeinstarre Schenkel II in die Lösung des Lokalanästhetikums gebracht, der mit dem Anästhetikum vorbehandelte Schenkel III kam in Coffein und Schenkel IV diente als Vergleichspräparat gegen Schenkel II.

Dabei zeigte sich nun, daß Schenkel III Coffeinstarre annahm, sodaß er die gleiche Festigkeit wie Schenkel II aufwies. An dem Schenkel II erfolgte keine Verminderung der Coffeinstarre.

Demnach kommt dem neuen Anästhetikum nicht die Eigenschaft zu, die Coffeinstarre des Froschmuskels zu verhindern (wie z. B. das Novocain) oder aufzuheben.

10. 1. 29: Um die durch das Lokalanästhetikum erzeugte Kontraktion deutlich sichtbar zu machen, wurde ein Frosch-Gastrocnemius von rana temporaria in eine Ringerlösung gebracht und Längenveränderungen durch Zeigeraufschreibung am Kymographion registriert. (Siehe Abb. III)

9^{00} Beginn der Aufschreibung.

9^{12} Ringerlösung ausgewechselt gegen eine Ringerlösung des zu untersuchenden Präparats 1 : 500.

Es zeigte sich eine sofort einsetzende starke Kontraktion, durch die der 3,5 cm lange Muskel im Verlauf von 2 Stunden 30 Min. um 5 mm verkürzt wurde. Die Verkürzung betrug demnach $14^1/_2{}^0/_0$.

11^{45} wurde der Muskel wieder in Ringerlösung gegeben; die Kontraktion ging jedoch kaum zurück.

Bei weiteren Versuchen zeigte sich, daß die geringste Konzentration, in der das Mittel noch eine Muskelkontraktion bewirkt, die Ringerlösung 1 : 5000 ist.

Bei Parallelversuchen mit gleichkonzentrierten Lösungen des neuen Präparats in 0,6%iger Froschkochsalzlösung ergab sich, daß in diesen Fällen die Wirkung zwar ebenfalls eintrat, jedoch wesentlich später und langsamer. Diese Beobachtung zeigte sich auch bei der elektrischen Reizung des Frosch-Gastrocnemius.

11. 1. 29, 9 Uhr: Ein frischpräparierter Gastrocnemius von rana temporaria wurde in Ringerlösung gebracht und durch Schließungsinduktionsschläge elektrisch gereizt. Die Zukkungen wurden durch Zeigeraufschreibung am Kymographion festgehalten.

Nach einigen (4) Induktionsschlägen wurde die Ringerlösung unter dem Präparat weggenommen und mit dem gleichen Volumen einer Lösung 1 : 4000 des Anästhetikums in Ringer ersetzt. Bereits nach 1 Minute begannen die Kontraktionen kleiner zu werden und hatten nach 5—6 Minuten nur etwa noch die halbe Höhe.

(Siehe Abb. IV)

Ein am gleichen Tage ganz analog ausgeführter Parallelversuch zeigte, daß in 0,6% iger K o c h s a l z lösung die Wirkung erst nach etwa der 5—6 fachen Zeit eintritt. Wir dürfen daher wohl annehmen, daß die in der physiologischen K o c h s a l z lösung nicht vorhandenen Salze, also Kaliumchlorid und Natriumbicarbonat dem Gift günstigere Eintrittsbedingungen in das Gewebe schaffen.

Am 12. 1. 29 wurde noch ein analoger Versuch mit der Lösung 1 : 1000 in Ringer und mit Öffnungsinduktionsschlägen ausgeführt. Es zeigte sich, wie erwartet, eine rasch zunehmende Kontraktion, sodaß bereits nach 5 Minuten keine Zuckung mehr erhalten wurde.

Ähnlich wie beim Froschherz zeigt sich auch beim quergestreiften Froschmuskel, daß unser neues Mittel den Muskel selbst angreift und von diesem festgehalten wird. Das Eindringungsvermögen ist ein ziemlich gutes und wird durch die Salze, welche die

Abb. IV
zum Text Seite 12

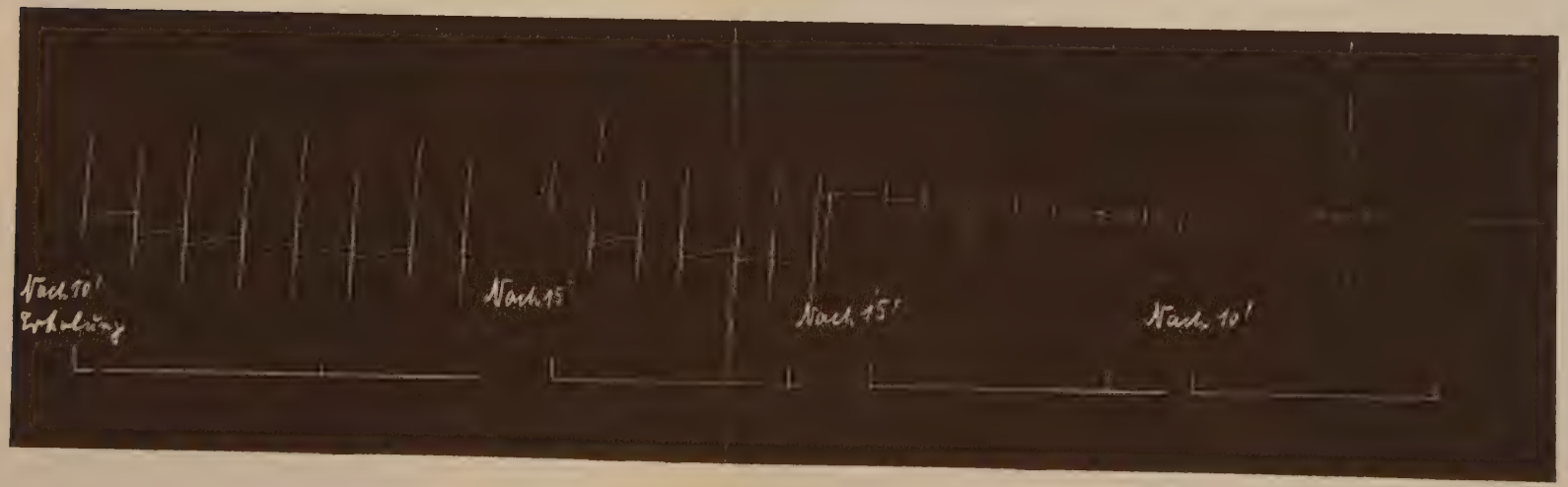


Abb. IV
zum Text Seite 12

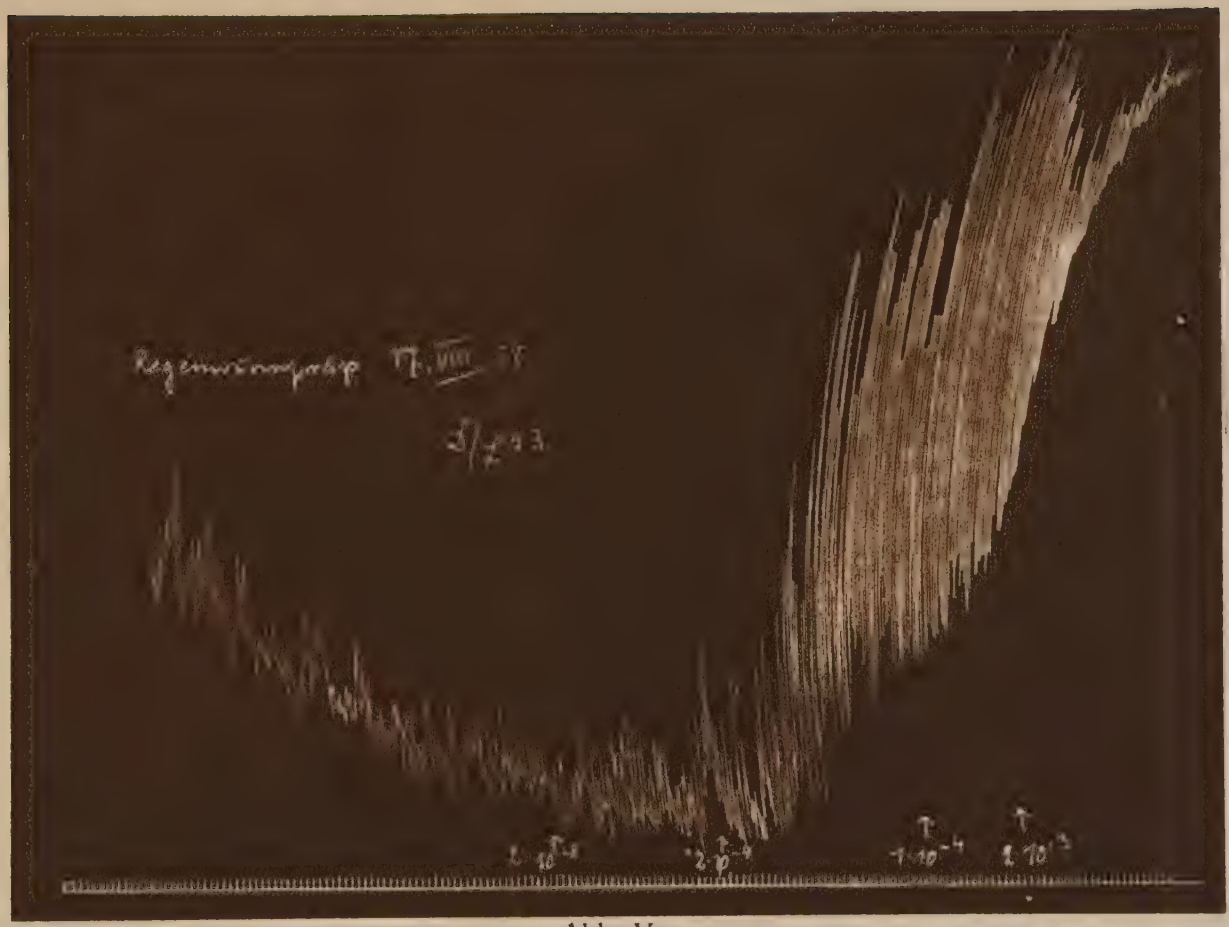


Abb. V
zum Text Seite 13

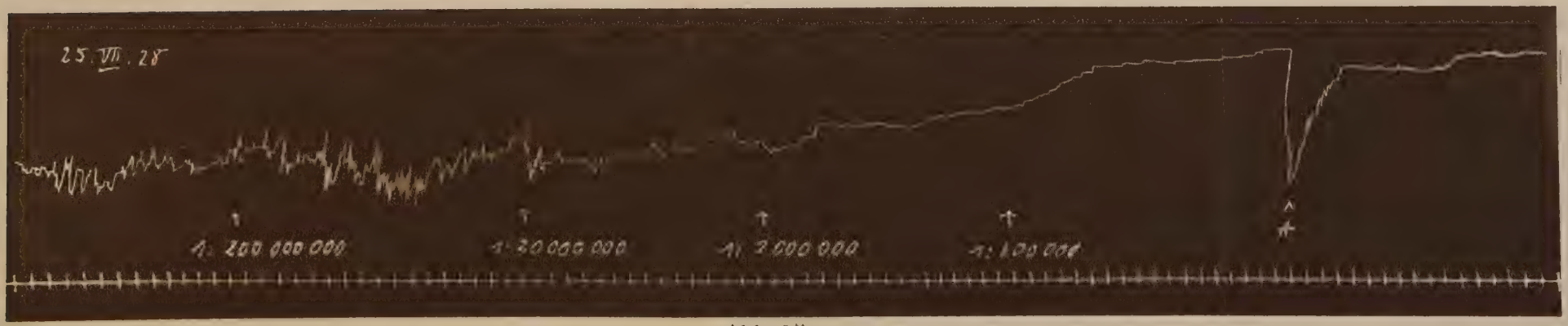


Abb. VI
zum Text Seite 15

Froschringerlösung enthält, deutlich unterstützt. Für elektrische Reizung spricht der vergiftete Muskel nicht mehr an. Auch hier ist Auswaschung ohne Erfolg.

5. Wirkung auf den Regenwurm.

17. 8. 28: Je ein Regenwurm wird aus Froschringerlösung in eine 0,5%ige bezw. 0,25%ige Ringerlösung des Anästhetikums gebracht. Beide Würmer zeigen sofort lebhafteste Erregung, die sich in heftigen Bewegungen äußert. Nach etwa 1 Minute lassen die Bewegungen allmählich nach, nach 10 Minuten ist überhaupt keine spontane Bewegung mehr vorhanden und nach 25 Minuten reagieren beide Tiere auf Berührungsreize nicht mehr.

Eine ähnliche Wirkung konnte auch am Regenwurmpräparat beobachtet werden. Zu diesen Versuchen wurde je ein 2—3 cm langes Stück Muskulatur vom frischen Regenwurm verwendet, von dem die Nervenelemente sorgfältig entfernt worden waren. Wie aus Abbildung ersichtlich, löste bereits eine Konzentration von 1 : 20 000 in Ringer einen starken Erregungszustand aus, dem bei Konzentration 1 : 5000 eine Lähmung in Kontraktion folgte. Diese Kontraktionswirkung darf wohl auf die gleiche Ursache zurückgeführt werden wie beim Froschmuskel.

(Siehe Abb. V)

6. Durchströmungsversuch nach Laewen-Trendelenburg.

Es wurde ein Durchströmungspräparat von einer männlichen rana esculenta von 96,5 gr hergestellt. Die Zugabe von Lösungen 1 : 3000, 1 : 1500, 1 : 750, 1 : 300, 1 : 100 des Lokalanästhetikums bewirkte keine deutliche Veränderung der Tropfenzahl. Demnach hat das Präparat keine wesentlich verengernde oder erweiternde Wirkung auf die Blutgefäße des Frosches.

III. Wirkung auf die Hefegärung.

31. 7. 28: Lufttemperatur 24° Cels. Es werden 10 gr Preßhefe in

Kal. phosphor. I 0,15
Magnes sulfur. 0,1
Aqu. dest. ad. 50,0

suspendiert. 7 Gärröhrchen werden hierauf folgendermaßen beschickt:

I. 0,1 ccm 0,3%iger Lösung d. Anästh. plus 7,9 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.
II. 0,3 ccm 0,3%iger Lösung d. Anästh. plus 7,7 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.
III. 0,5 ccm 0,3%iger Lösung d. Anästh. plus 7,5 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.
IV. 1,0 ccm 0,3%iger Lösung d. Anästh. plus 7,0 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.
V. 1,5 ccm 0,3%iger Lösung d. Anästh. plus 6,5 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.
VI. 2,0 ccm 0,3%iger Lösung d. Anästh. plus 6,0 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.
VII. 0 ccm (Kontrollprobe) 8 ccm 1%iger Traubenzuckerlösung.

Ferner wurden jedem Röhrchen 2 ccm obiger Hefesuspension zugegeben und umgeschüttelt. Um 18 Uhr wurden in den einzelnen Gär-Zylindern folgende Gasmengen abgelesen:

I. 0,9 ccm; II. 1,0 ccm; III. 2,6 ccm; IV. 2,8 ccm; V. 0,6 ccm; VI. 0,75 ccm; VII. (Kontrolle) 4,0 ccm.

Aus einem Parallelversuch am 1. 8. 28 gewann ich folgende Zahlen:

I. 1,6 ccm; II. 2,0 ccm; III. 1,9 ccm; IV. 2,8 ccm; V. 1,5 ccm; VI. 1,2 ccm; VII. (Kontrolle) 3,8 ccm.

Aus diesen Zahlen ersieht man eine Beeinflussung der Hefegärung im Sinne einer Hemmung.

IV. Versuche an Warmblütern.

A. Versuche an isolierten Organen:

1. Wirkung auf den Rattendarm:

Ein 39 mm langes, 340 mg schweres Stück Dünndarm einer frischgetöteten Ratte wurde im Ringerbad von 38° Cels. mit dem

Schreibhebel verbunden. Für genügende Sauerstoffzufuhr wurde Sorge getragen.

25. VII. 28: 16^{17} Uhr Beginn der Aufschreibung; Ringerbad ausgewechselt gegen Giftlösungen (in Ringer) folgender Konzentration:

16^{30}	1 : 200 Millionen	
16^{48}	1 : 20 „	
17^{03}	1 : 2 „	(Siehe Abb. VI)
17^{18}	1 : 200 000	
17^{35}	Auswaschung (A.)	

Es ergab sich bereits bei der Konzentration 1 : 2 Millionen eine Tonussteigerung des Darmstückes, mit deren Zunahme die bis dahin ausgeführten peristaltischen Bewegungen sistierten. Zwei Parallelversuche zeitigten das nämliche Resultat. Auswaschung war nach der definitiven Vergiftung stets ohne Erfolg.

2. Wirkung auf den isolierten Uterus des Meerschweinchens.

Der Uterus eines virginellen Meerschweinchens von 200 g wurde am 27. VII. 28 um 10^{55} Uhr in Äthernarkose exstirpiert und bis 16^{30} auf Eis gestellt; sodann wurde er in ein Ringerbad von 37° Cels. gebracht und mit dem Schreibhebel verbunden. Beginn der Aufschreibung 16^{35} Uhr. Das Ringerbad wurde ausgewechselt gegen folgende Konzentrationen der Lösung des Anästhetikums in Warmblütterringer:

16^{58}	1 : 200 Millionen	
17^{10}	1 : 20 „	
17^{21}	1 : 2 „	
17^{33}	1 : 200 000	(Siehe Abb. VII)
17^{43}	1 : 20 000	
18^{01}	1 : 10 000	
18^{16}	1 : 2000.	

Bei Konzentration 1 : 20 000 trat eine sehr ansehnliche Einschränkung im Ausmaß der spontanen Uteruskontraktionen auf. Bei Konzentration 1 : 10 000 waren die Bewegungen noch minimal, bei 1 : 2000 endlich trat vollständige Lähmung ein. Eine der Lähmung vorausgehende Erregung konnte hier nicht deutlich beobachtet werden.

3. Wirkung auf das Blut.

a) Prüfung auf Hämolyse und Agglutination.

31. 7. 28: Frisches, defibriniertes Kalbsblut wurde 20 Minuten lang zentrifugiert, mit physiologischer Kochsalzlösung durchgewaschen, nochmals zentrifugiert, wieder ausgewaschen und endlich zum dritten Mal zentrifugiert.

Von den gereinigten Blutzellen wurden 2 ccm in 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und mit dieser Blutsuspension 8 Reagenzgläser, jedes mit 2 ccm beschickt. Sodann wurden zu diesen Proben folgende Mengen einer $^1/_3{}^0/_0$igen Lösung des Lokalanästhetikums in physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt: $^1/_{20}$, $^1/_{10}$, $^2/_{10}$, $^3/_{10}$, $^5/_{10}$, $^7/_{10}$ 1,0 ccm. 1 Gläschen blieb Kontrollprobe.

Es zeigte sich während der $6^1/_2$ stündigen Beobachtungszeit in den öfters aufgeschüttelten Lösungen keinerlei Veränderung, weder im Sinne einer Hämolyse noch einer Konglutination.

b) Wirkung auf das Blutserum.

Das bei obigen Versuchen durch Zentrifugieren gewonnene Blutserum wurde auf 5 Reagenzgläser in den Mengen: 1,9, 1,8, 1,5, 1,0 und 0,5 ccm verteilt und von der $^1{}_3{}^0/_0$igen Lösung des Anästhetikums $^1/_{10}$ bezw. $^2/_{10}$, $^1/_2$, 1 und $1^1/_2$ ccm zugegeben.

Es konnte nach 10 Minuten in den beiden Proben mit 1 und $1^1/_2$ ccm der Giftlösung eine sehr geringe Trübung festgestellt werden. Die übrigen Lösungen waren noch nach 6 Stunden klar.

Eine Agglutination von Kalbsblutkörperchen oder Hämolyse derselben durch das neue Mittel findet demnach nicht statt. Im Blutserum dürften höhere Konzentrationen geringe Ausfällungen verursachen.

B. Versuche an lebenden Tieren und am Menschen.

1. Wirkung auf den Blutdruck.

Ein mittelgroßer Hund bekommt um 9^{30} Uhr 0,75 g Phanodorm. 12^{55} unter Zuhilfenahme einer ganz leichten Äthernarkose

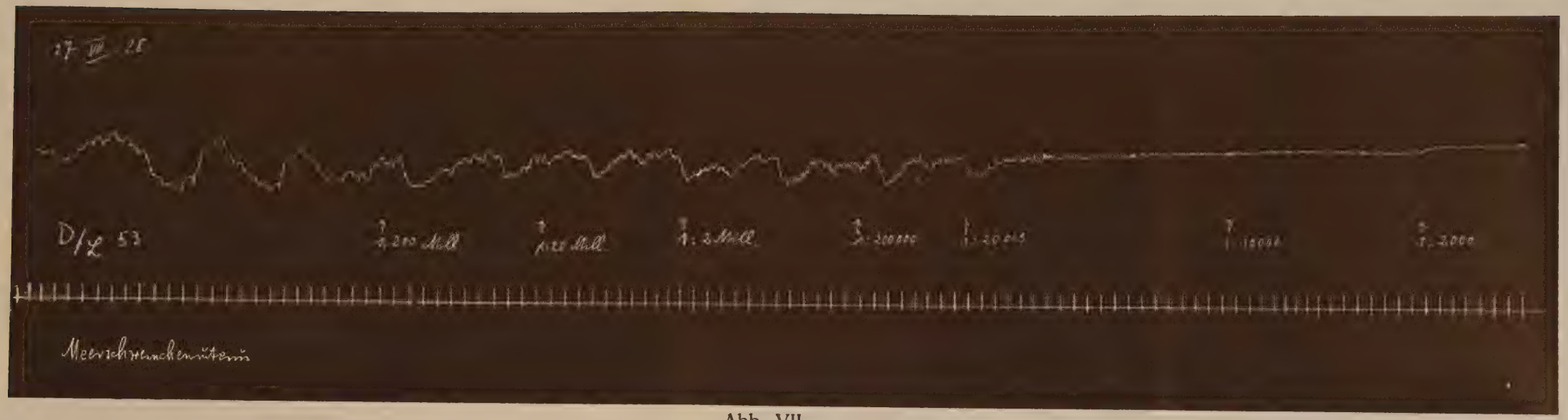


Abb. VII
zum Text Seite 15

Abb. VIII
zum Text Seite 17

Freilegung der rechten Art. carotis comm., Abklemmung und Durchschneidung derselben und Einführung einer Kanüle in das zentrale Ende. Die Kanüle ist durch Gummischlauch mit einem Quecksilbermanometer, das gleichzeitig einen Schreibhebel trägt, luftdicht verbunden. Die ganze Verbindung (Carotis-Manometer) ist mit einer 2%igen Natriumcitratlösung gefüllt.

Nach Herstellung der Kommunikation zwischen Apparatur und Blutkreislauf zeigt das Manometer einen Blutdruck von etwa $^{180}/_{170}$ mm Quecksilber. $3^1/_2$ Minuten später erhält das Tier intravenös 20 mg des Lokalanästhetikums; der Blutdruck sinkt sofort um etwa 25 mm, kehrt jedoch bereits nach etwa einer Minute wieder zur Norm zurück. (Siehe Abb. VIII)

Die Injektion wurde noch mehreremale mit gleichem Erfolg wiederholt.

Bei analogen Versuchen an der Katze zeigte sich nach intravenöser Gabe von 10 mg des Anästhetikums eine ganz gleichartige Blutdruckherabsetzung, die ebenfalls nur von kurzer Dauer war.

Man kann sagen, daß das neue Lokalanästhetikum in Dosen von 3 mg pro Kilogramm Tier eine schwache, rasch vorübergehende Herabsetzung des Blutdrucks bewirkt, im Gegensatz zum Frosch, wo im Durchströmungsversuch keine Beeinflussung der Blutgefäße beobachtet wurde. Ob es sich beim Warmblüter um eine zentrale oder periphere Wirkung auf die Gefäße oder um eine Wirkung auf das Herz handelt, ist nicht erwiesen.

2. Prüfung der lokalanästhetischen Wirkung am Auge des Kaninchens.

Einem Kaninchen wurden 3 Tropfen einer 0,3%igen Lösung des Anästhetikums in Ringer ins Auge gegeben.

Nach 5 Minuten bestand bereits Empfindungslosigkeit gegen Reizung mit einem Haar. Der Hornhautreflex fehlte vollkommen; die Reaktion auf Tastreiz wurde alle 10 Minuten geprüft. Noch nach 40 Minuten bestand vollkommene Anästhesie, nach 50 Minuten nur noch mäßige Anästhesie, nach 60 Minuten war der Hornhautreflex wieder auslösbar und keine Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen Berührung mehr nachzuweisen.

3. Prüfung der lokalanästhetischen Wirkung am Auge des Menschen.

Im Selbstversuch wurden 3 Tropfen einer 0,1%igen Lösung des Anästhetikums in Wasser ins linke Auge gegeben, um 15^{20} Uhr.
15^{22} Uhr: Hornhautreflex völlig aufgehoben; Pupillen beiderseits gleich weit, leichte Gefäßinjektion links. Empfindungslosigkeit gegen das Reizhaar nach von Frey; dieser Zustand dauerte 28 Minuten an.
15^{50} Uhr: Hornhautempfindung tritt langsam wieder ein.
15^{55} Uhr: Hornhautempfindung und Hornhautreflex links und rechts gleichmäßig; Gefäßinjektion links noch vorhanden.
17^{20} Uhr: Gefäßinjektion geht zurück.

Die Empfindlichkeit der Hornhaut wurde alle 10 Minuten geprüft.

4. Prüfung der Lokalanästhesie an der Haut des Menschen.

a) 13. 7. 28: Im Selbstversuch wurden am rechten Vorderarm (Beugeseite) 3 kutane Quaddeln angelegt durch Injektion von $^2/_{10}$, $^2/_{10}$ und $^3/_{10}$ ccm einer 2%igen Lösung des Lokalanästhetikums in Wasser.

Es zeigte sich an den 3 Injektionsstellen im Bereiche der Quaddeln sofortige Unempfindlichkeit gegen Berührung mit der Tastborste und gegen Schmerzreiz (Nadelstich). Nach 5 Minuten trat an allen Quaddeln eine beträchtliche Hyperämie auf, die übrigens auch bei allen späteren Injektionen beobachtet wurde und welche stundenlang andauerte.

b) An der Beugeseite des linken Unterarms wurden durch Injektion von $^2/_{10}$, $^3/_{10}$ und $^5/_{10}$ ccm einer $^1/_2$%igen Lösung in Froschringer 3 kutane Quaddeln angelegt. Nach 2 Minuten bestand im Gebiete aller drei Quaddeln eine 15 Minuten lang anhaltende Aufhebung der Schmerzempfindung und eine 30 Minuten lang dauernde Anästhesie gegen Reize mit der Tastborste nach v. Frey. Einzelne Druckpunkte waren noch nach 24 Stunden aufgehoben. Beobachtet wurde wiederum lebhafte Rötung, die auch

noch über den nächsten Tag anhielt. Schmerz oder Nachschmerz war nie vorhanden.

c) Auf der Haut des rechten Unterarms wurde 1 Quadrat von 1 cm Seitenlänge aufgezeichnet und die Zahl der darin vorhandenen Druckpunkte mit dem Tasthaar bestimmt: Es wurden in diesem Fall 16 solche Punkte angegeben. Sodann erfolgte in die Mitte des Quadrats die intrakutane Injektion von 0,5 ccm einer 2%igen Lösung. Sofort nach der Injektion waren alle Druckpunkte aufgehoben. Nach 90 Minuten war nur ein einziger Druckpunkt wieder nachweisbar, nach 105 Minuten zwei, nach 125 Minuten drei Druckpunkte vorhanden. Nach 12 Stunden wurden erst 7 Druckpunkte angegeben.

d) In vier auf der Beugeseiten des linken Unterarms abgegrenzten Quadraten beträgt die Zahl der Druckpunkte 14, 15, 16 und 15. Intrakutan injiziert wurde je 1 ccm einer Lösung 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 100 und 1 : 50. Darauf hin wurden 2 Minuten nach der Injektion nur noch vier, zwei, drei und ein Punkt angegeben. Nach 90 Minuten wurden 15, 8, 7 und 3 derartige Berührungspunkte festgestellt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das neue Mittel imstande ist, die Schmerzempfindung ebenso wie die Berührungsempfindung aufzuheben; weiterhin daß dieser Anästhesie irgendwelcher Schmerz weder vorausgeht noch folgt. Ferner daß das Mittel beim Menschen erweiternd auf die Blutgefäße wirkt; endlich, daß die Anästhesie hinsichtlich ihrer Stärke abhängig ist von der applizierten Menge des Anästhetikums.

5. Vergleich der lokalanästhetischen Wirkung mit der des salzsauren Cocains.

Es wurden folgende Lösungen beider Pharmaka hergestellt:
I. 0,01%ig, II. 0,025%ig, III. 0.05%ig, IV. 0,1%ig.

Hievon wurden durch Injektion von je 0,5 ccm an der Radial- und Ulnarseite des rechten Vorderarms 2×4 Quaddeln angelegt; radial wurde das Cocain, ulnar das Vergleichsmittel injiziert, beide in steigender Konzentration von distal nach proximal. Es zeigte sich nun folgendes:

	Cocain mur.	Neues Lokalanästhetikum.
Quaddel I. (0,01%ig)	Schmerzempfindung kaum deutlich herabgesetzt; Berührungsempfindung ebenfalls nicht völlig aufgehoben; es besteht lediglich ein Gefühl von „Pelzigsein“ über den Quaddel.	Ebenfalls keine deutliche Anästhesi gegen Schmerz, dagegen mäßige Beein trächtigung der Berührungsempfindung Ein Unterschied gegenüber der Cocain wirkung läßt sich kaum erkennen.
Quaddel II. (0,025%ig)	Nach 3 Minuten werden Nadelstiche als Berührung angegeben, nach 12 Minuten bestehen noch deutliche Unterschiede gegenüber normaler Haut. Nach 20 Minuten ist keinerlei Wirkung mehr nachweisbar.	Schmerzanästhesie entschieden ausge prägter; noch nach 12 Minuten absolut Schmerzlosigkeit im Bereich der Quadde Gegen Berührung besteht 40 Minuten lan Unempfindlichkeit, auch dann: noc mäßige Unterschiede gegenüber der nor malen Haut.
Quaddel III. (0,05%ig)	Keine wesentlichen Unterschiede in Grad und Dauer der Anästhesie gegenüber Quaddel II.	Auch hier wesentlich intensivere un anhaltendere Wirkung als beim Cocain.
Quaddel IV. (0,1%ig)	Anästhesie gegen Schmerz 20 Minuten lang, gegen Berührung 40 Minuten lang. Nach 50 Minuten noch teilweise Unempfindlichkeit gegen die Tastborste.	Verhält sich hinsichtlich der Schmerz wie der Berührungsempfindung wie Co cain. Nach 40 Minuten läßt die Anästhe sie rasch nach, sodaß nach 50 Minute alle Berührungen empfunden werden.

Auf Grund dieser Versuche muß man selbst bei vorsichtigster Beurteilung der Ergebnisse zu dem Schluß kommen, daß das neue Mittel dem Cocain in seiner lokalanästhetischen Wirkung sicher nicht nachsteht. Es scheint eher eine intensivere und trotz der Gefäßerweiterung auch anhaltendere Wirkung zu entfalten.

6. Vergleich der lokalanästhetischen Wirkung mit Cocain mur. unter gleichzeitigem Zusatz von Adrenaldin.

Verwendet wurden dieselben Lösungen wie in Versuch 5. Adrenalin wurde den einzelnen Lösungen in folgendem Verhältnis zugesetzt:

I. 1 : 500 000, II. 1 : 200 000,
III. 1 : 100 000, IV. 1 : 50 000.

Es wurden durch intrakutane Injektion wiederum je vier Quaddeln von je 0,5 ccm am linken Vorderarm angelegt. Beobachtet wurde folgendes:

	Cocain mur.	Vergleichspräparat.
Quaddel I. (0,01%ig)	Injektion 10^{30} Uhr. Keine deutliche Anästhesie.	Injektion 10^{33}, ebenfalls keine deutliche Anästhesie.
Quaddel II. (0,025%ig)	Injektion 10^{37} Uhr. 10^{40}: Nadelstiche werden als schwache Stiche empfunden. 10^{55} und 11^{10}: dieselbe Anästhesie. 11^{25}: Nadelstiche werden ziemlich deutlich empfunden.	Injektion: 10^{34}: Sofort deutliche Anästhesie. Nadelstiche werden als Berührung angegeben. 11^{10}: Anästhesie unverändert. 11^{25}: Nadelstiche als leichte Stiche empfunden. 12^{15}: keine deutliche Herabsetzung der Schmerzempfindung mehr nachweisbar.
Quaddel III. (0,05%ig)	Injektion 10^{38}. 10^{42}: Nadelstiche werden nicht empfunden. 10^{45}: werden als Berührung angegeben. 11^{10}: unverändert. 11^{25}: Nadelstiche werden als schwache Stiche angegeben. 12^{00}: Tastborste wird überall empfunden.	Injektion 10^{34}. 10^{40}: Nadelstiche nicht empfunden. 10^{55} und 11^{10} Anästhesie unverändert. 11^{45}: nur starke Nadelstiche werden als leichte Nadelstiche empfunden. 12^{00}: gegen die Tastborste besteht noch absolute Empfindungslosigkeit. 12^{03}: Tastborste fast überall empfunden.
Quaddel IV. (0,1%ig)	Injektion 10^{39}. 10^{42}: Nadelstiche werden nicht empfunden. 10^{55}: Nadelstiche werden als Berührung angegeben. 11^{10}: unverändert. 11^{25}: Nadelstiche als leichte Stiche empfunden. 11^{45}: Tastborste wird undeutlich empfunden. 12^{00}: Keine deutliche Anästhesie mehr vorhanden.	Injektion 10^{35}. 10^{40}: Nadelstiche nicht empfunden. 10^{55}: unverändert. 11^{10}: Sehr starke Nadelstiche werden als Berührung angegeben, schwächere nicht empfunden. 11^{25}: unverändert. 11^{45} und 12^{00}: unverändert. 12^{30}: Stiche werden empfunden; gegen die Tastborste besteht noch völlige Unempfindlichkeit. 12^{50}: Auch die Tastborste wird jetzt ziemlich deutlich empfunden.

In diesem Versuch kommt die Wirkung des neuen Mittels noch besser zum Ausdruck wie beim vorhergehenden, da das zugesezte Adrenalin die gefäßerweiternde Wirkung des Anästhetikums aufhob. Es ergab sich daher jedesmal, daß das neue Mittel hinsichtlich Intensität und Dauer seiner Wirkung dem salzsauren Cocain überlegen ist.

7. Praktische Anwendung.

Durch die Liebenswürdigkeit eines Kollegen, der sich ein Atherom in Lokalanästhesie entfernen ließ, war es mir möglich, das neue Lokalanästhetikum auch praktisch einmal anzuwenden und zu prüfen. Es handelte sich um ein kirschgroßes Atherom in der Gegend der Nasenwurzel. Der Tumor wurde mit 1,75 ccm sterilisierter 2%iger wässeriger Lösung umspritzt und excidiert. Es wurden 35 mg der Substanz angewendet. Bei der Injektion wurden vom Patienten außer dem ersten Nadelstich keinerlei Schmerzen verspürt. Völlige Aufhebung der Schmerzempfindung war bereits nach 2 Minuten vorhanden und hielt während der ganzen Operation hindurch an — etwa 20 Minuten.

Bei der Operation machte sich die gefäßerweiternde Wirkung des neuen Präparats in der Weise geltend, daß eine starke anhaltende parenchymatöse Blutung auftrat, welche erst durch die Naht gestillt werden konnte. Der Heilungsverlauf war glatt, die etwa 3 cm lange Wunde heilte per primam. Am 1. und 2. Tag post operat. trat über der Stirn- und Augengegend ein beträchtliches Ödem auf, das besonders die Augenlider befiel und das sich am 4. Tag rasch wieder zurückbildete. Schmerzen hat Patient auch nach der Operation nicht gehabt, ebenfalls kein Fieber und keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

8. Vergiftungsbild bei Mäusen und Ratten.

Injiziert man bei Mäusen eine toxisch wirkende Dosis (über diese siehe weiter unten!), so tritt als erstes Vergiftungssymptom eine eigenartige Stellung des Schwanzes auf: er wird steil in die

Höhe gehalten und ist vollkommen starr. Man ist wohl berechtigt, dieses Symptom analog wie bei Morphin, Codein und anderen Pharmaka als Blasenkrampf aufzufassen. Sodann folgen Lähmungserscheinungen der Extremitäten, Gleichgewichtsstörungen, schließlich lebhafte Steigerung der Reflexerregbarkeit mit äußerst intensiven je etwa 10 Sekunden dauernden klonischen Krämpfen, die in kurzem Interwall (je nach dem Grad der Vergiftung 10 Sekunden bis 2 Minuten) sich wiederholen. Ist die letale Dosis erreicht, so kommt es zu Atemnot (kurze schnappende Atmung) und es erfolgt der Exitus meist im Krampfanfall. Überstehen die Tiere die Vergiftung, so erholen sie sich nach einigen wenigen Krampfanfällen rasch und nehmen oft noch am nämlichen Tag wieder Nahrung auf. Das Vergiftungsbild bei Ratten unterscheidet sich kaum von dem soeben bei Mäusen beschriebenen. Auch hier Blasenkrämpfe, Gleichgewichtsstörungen, gesteigerte Reflexerregbarkeit und klonische Krämpfe. Überstehen diese Tiere die Vergiftung, so zeigen sie nach Aufhören der Krampfanfälle noch 12—24 Stunden lang einen sehr heftigen feinschlägigen Tremor, besonders des Kopfes, der übrigens auch einigemal zu Beginn der Vergiftung gesehen wurde.

Die Sektion ergab stets systolischen Herzstillstand; sonst wurde kein besonderer Befund erhoben.

9. Toxische und letale Dosen für Mäuse und Ratten.

Der Verlauf der Versuche, die zur Ermittlung der toxischen und tödlichen Dosis an weißen und grauen Mäusen, sowie an Ratten angestellt wurden, dürfte aus folgenden Tabellen ersehen werden.

Weiße Mäuse.

Gewicht des Tieres in Gramm	Subkutan injiz. Dosis in mg.	Berechnet auf 1 kg Tier	Toxische Wirkung nach Minuten	Tödliche Wirkung nach Minuten	Bemerkungen
23,0	1	43	—	—	—
25,5	2	78	—	—	—
22,0	2	91	—	—	—
20,3	3	148	30	—	—
20,2	3	149	15	—	—
17,4	3	172	15	—	—
11,0	2	182	15	—	—
19,0	4	120	25	—	—
18,7	4	214	2	2	vermutlich in Vene injiziert.
17,8	4	224	34	—	—
17,2	4	232	30	—	—
11,9	3	252	16	—	—
7,5	2	267	18	35	—
7,2	2	278	13	48 Std.	—
14,2	4	282	18	22	—
11,2	4	356	11	4½ Std.	—
8,2	3	366	8	40	—
15,4	6	390	16	4 Std.	—
19,4	10	515	6	32	—

Graue Mäuse.

20,0	2,0	100	—	—	—
28,0	3,0	107	—	—	—
25,0	3,7	150	—	—	—
20,0	4,0	200	35	—	—
24,5	6,0	245	25	—	—
23,0	5,75	250	55	—	—
14,0	3,5	250	40	—	—
7,8	2,0	256	19	300	—
23,0	6,0	261	20	12 Std.	—
24,4	7,32	300	2	4	—
25,1	7,5	300	23	—	—
23,0	8,0	348	4	—	—
29,6	10,4	350	15	48 Std.	—
19,5	6,82	350	30	4 Std.	—
6,0	3,0	400	2	6	—

Ratten.

Gewicht des Tieres in Gramm	Subkutan injiz. Dosis in mg.	Berechnet auf 1 kg Tier	Toxische Wirkung nach Minuten	Tödliche Wirkung nach Minuten	Bemerkungen
130	6	46	—	—	—
111	15	140	—	—	—
126	20	159	48	—	—
58	10	172	38	—	—
116	30	250	60	—	—
127	38	300	100	—	—
65,5	20	305	60	14 Std.	—
130	40	308	50	—	—
61,7	20	324	55	—	—
88,5	31	350	73	—	—
109	38	350	sofort	sofort	vermutlich intravenös
108	38	350	34	—	—
140	56	400	62	—	—
158,5	63,2	400	60	3 Std.	—
137	62,6	450	34	44	—
81	36	450	36	116	—
140	70	500	43	73	—
158	79	500	41	63	—
71	40	563	28	50	—

Aus diesen Zahlenzusammstellungen ergibt sich ungefähr folgendes:

Toxische Dosis für weiße Mäuse: um 150 mg/kg.
„ „ „ graue „ über 150 mg/kg.
„ „ „ Ratten um 150 mg/kg.

Tödliche Dosis für weiße Mäuse um 260 mg/kg.
„ „ „ graue „ um 260 mg/kg.
„ „ „ Ratten um 400 mg/kg.

Diese Zahlen gelten für subkutane Injektion.

10. Vergiftungssymptome bei Katzen.

Eine 3,51 kg schwere männliche Katze bekommt mit Schlundsonde 0,2 g des Anästhetikums in Suspension in den nüchternen Magen, auf 1 kg Tier berechnet also 57 mg.

Nach 40 Minuten bemerkt man an dem Tier eine leichte motorische Unruhe, nach weiteren 5 Minuten kurze, krampfartige Zukkungen der Vorderextremitäten und des Kopfes. Wiederum nach 5 Minuten treten klonisch-tonische Krämpfe auf, welche außerordentlich heftig sind und etwa 10 Sekunden andauern. Im krampffreien Interwall besteht ein heftiger Erregungszustand mit Speichelfluß und stark beschleunigte keuchende Atmung. Im ganzen erfolgen 8 Anfälle in je etwa 3 Minuten Abstand. Schließlich wird die Atmung verlangsamt und erfolgt stoßweise. Der Körper ist der Länge nach ausgestreckt. Die im Anfall engen Pupillen sind jetzt extrem weit. 55 Minuten nach der Vergiftung verendet das Tier.

Die Sektion ergab eine steinhart kontrahierte Harnblase; normale Füllung der Darmgefäße. Sonst nichts Wesentliches.

Eine 2,2 kg schwere Katze wurde auf dieselbe Weise mit 110 mg der Substanz vergiftet. Sie bekam also 50 mg pro kg.

Bereits nach 33 Minuten traten auch hier die heftigsten tonisch-klonischen Krämpfe auf mit Speichelfluß und Keuchatmung, hier auch mit Erbrechen geringer Mengen schleimiger Flüssigkeit. Nach dem 7. Krampfanfall — 40 Minuten nach erfolgter Vergiftung — trat allmähliche Beruhigung ein. Durch 3 Stunden hindurch bestand noch lebhafter feinschlägiger Tremor. Beim Versuch aufzustehen, zeigten sich enorme Gleichgewichtsstörungen. Nach 6 Stunden war völlige Erholung eingetreten.

Bei einer weiteren 3,95 kg schweren männlichen Katze, welche ebenfalls 50 mg pro kg erhielt, trat außer einem geringen Erregungszustand kein deutliches Vergiftungssymptom auf.

Die toxische und tödliche Dosis für Katzen scheinen demnach nahe beieinander zu liegen. Sie dürften 50—57 mg pro kg betragen.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, daß ein synthetisch hergestellter Abkömmling des Ephedrins, ein Körper, der mit dem Cocain und seinen Ersatzmitteln in keiner Weise chemisch verwandt ist, zweifellos ein Pharmakon von hoher lokalanästhetischer Wirkung darstellt. Dies wurde erwiesen im Türk'schen Versuch, an der Hornhaut des Menschen und des Kaninchens, ferner an der menschlichen Haut durch intrakutane Injektion, endlich durch eine am Menschen schmerzlos ausgeführte Operation. Der Teilungskoeffizient steht dem von Cocain sehr nahe.

Von weiteren Versuchsergebnissen ist zu erwähnen: Das isolierte Froschherz wird von dem neuen Mittel in Verdünnung 1 : 5000 vergiftet; es kommt zu diastolischem Herzstillstand; warum das Froschherz in situr so viel höhere Dosen zur Vergiftung bedarf, ist nicht erwiesen; vermutlich erfolgt die Resorption des Mittels von den Schenkellymphsäcken aus langsamer, oder es findet eine Entgiftung des Präparats statt, bevor es das Herz erreicht. Bei der Vergiftung selbst handelt es sich um eine Wirkung auf den Herzmuskel.

Am quergestreiften Skelettmuskel des Frosches verursacht das Präparat ebenfalls in hoher Verdünnung irreversible Kontraktion, eine Wirkung, die offenbar der auf den Herzmuskel ganz analog ist; auf die Coffeinstarre hat es keinen Einfluß. Ein ähnliches Vergiftungsbild ergaben die untersuchten glattmuskeligen Organe (Meerschweinchen-Uterus und Rattendarm), sowie das Regenwurmpräparat. Der Lähmung ging beim Rattendarm und beim Regenwurmpräparat ein kurzer Erregungszustand voraus. Im Durchströmungsversuch nach Laewen-Trendelenburg ließ sich keine Wirkung auf die Blutgefäße des Frosches nachweisen, während insbesondere am Menschen gezeigt werden konnte, daß beim Warmblüter eine beträchtliche Erweiterung der Blutgefäße stattfindet. Der Blutdruck wird herabgesetzt.

Die Hefegärung wird durch das Präparat deutlich gehemmt.

Die Giftigkeit des neuen Mittels für einige gebräuchliche Laboratoriumstiere ist folgende:

toxische	Dosis	für	Ratten	um	150	mg	pro	Kilo
„	„	„	Mäuse	um	150	mg	„	„
tödliche	„	„	Ratten	um	400	mg	„	„
„	„	„	Mäuse	um	260	mg	„	„
toxische	„	„	Katzen	um 50—57		mg	„	„
tödliche	„	„	„					

Ein Nachteil des Präparats ist seine schlechte Löslichkeit. Die 2%ige Lösung dürfte für Schleimhautanästhesie kaum genügen.

Es muß daher versucht werden, durch Einführung neuer Gruppen in das Molekül eine bessere Löslichkeit zu erzielen und womöglich gleichzeitig die Giftigkeit des Präparats herabzudrücken.

Die Bedeutung des neuen Lokalanästhetikums liegt darin, daß es ebenso wie s. Zt. das Cocain vielleicht der Ausgangspunkt für eine Reihe neuer lokalanästhetisch wirkender Pharmaka sein wird.

Zum Schlusse dieser Arbeit sage ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. phil. et med. K. Schübel herzlichen Dank für die freundliche Überlassung des Themas, für die Förderung und für die zahlreichen Anregungen zu dieser Arbeit und für die Übernahme des Referats.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Nickles, bin geboren am 4. März 1905 zu Hirschaid als Sohn des jetzigen Bezirksarztes Dr. Heinrich Nickles und seiner Ehefrau Else geb. Schmidt; bin katholischer Konfession und besitze die bayerische Staatsangehörigkeit.

Ich besuchte die Volksschule in Hirschaid, später das Humanistische Neue Gymnasium in Bamberg und absolvierte im April 1924 das Humanistische Gymnasium in Münnerstadt. Fünf vorklinische Semester verbrachte ich an der Universität zu Erlangen, wo ich auch im August 1926 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität in Wien und kehrte dann wieder nach Erlangen zurück. Die ärztliche Prüfung bestand ich vor dem Prüfungsausschuß zu Erlangen am 9. Mai 1929.

Literaturverzeichnis.

Braun: Die Lokalanästhesie. 1905.

Einhorn, A.: Ber. der Deutschen Chem. Gesellschaft 21, 3029, 1888.

— Bericht der Chem. Gesellschaft 21, 3039, 3441 (1890).

Einhorn, A., und Heinz, R.: Münchner Med. Wochenschrift 931 (1897).

Fränkel, J.: Die Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., Berlin 1912, S. 344/392.

Führer: Nachweis von Giften auf pharm. Wege.

Heffter: Lehrbuch der exper. Pharmakologie, 1920.

Höber: Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. 1922.

Koller, K.: Wiener Med. Blätter, 1884, 1276.

Liebreich, O.: Verhandlungen des 7. Kongress. f. Inn. Med. 1888, 345 (Über Anästhetica dolorosa).

Poulson: Lehrbuch der Pharmakologie. 1922.

Willstätter: Bericht der Deutschen Chem. Gesellschaft 29, 2216 (1896).

Willstätter, R.: Ber. der Deutschen Chem. Gesellschaft 29, 936 (1866).

Willstätter, R., und Müller, W.: Bericht der Deutschen Med. Gesellschaft 31, 1202, 2655, 1898.

Wöhler, Fr.: Neues Repet. für die Pharmacie. 9, 261, 1860.